

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

**ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ**

Учебное пособие для врачей

Екатеринбург
2016

УДК 616
ББК 56.9
В647

*Печатается по решению Ученого совета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 9 от 3 июня 2016 г.)*

*Ответственный редактор
Н.У. Макарова*

*Рецензент
канд. мед. наук В.М. Васьков*

В 647 Возрастной андрогенный дефицит: клиника, диагностика, лечение и мониторинг [Текст] : учеб. пособие для врачей / М.А. Франк, И.В. Борзунов, А.И. Гомжин, М.О. Мурзин; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург : Издательство УГМУ, 2016. — 24 с. — ISBN 978-5-89895-786-5.

Данное учебное пособие является чрезвычайно актуальным, поскольку до настоящего времени широкий круг врачей мало знаком с этой патологией и целенаправленная терапия возрастного андрогенного дефицита является скорее казуистикой, чем правилом.

Авторы логично, в доступной форме раскрывают сложные эндокринные механизмы гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной регуляции в норме и в условиях андрогенного дефицита. Диагностика клиническая и лабораторная позволяют выработать алгоритм действий в зависимости от ситуации. Особенно ценен раздел лечения возрастного андрогенного дефицита — с подробными схемами, препаратами, возможными противопоказаниями, выделены препараты «выбора», а также указан алгоритм наблюдения за пациентами на месяцы и годы.

Учебное пособие, несомненно, будет полезным в повседневной работе урологов, эндокринологов и врачей смежных специальностей.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ТЕСТОСТЕРОНА.	6
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА.	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И АССОЦИИРОВАННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ	9
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА.	11
ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА	14
ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЮТ ТЕРАПИЮ ТЕСТОСТЕРОНОМ	19
ЛИТЕРАТУРА	21

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	андрогенный дефицит
БДТС	биодоступный тестостерон
ВАД	возрастной андрогенный дефицит
ГМ	головной мозг
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПС	глобулин, связывающий половые гормоны
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия простаты
ДТС	дегидротестостерон
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
ИМТ	индекс массы тела
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МИЭФ	международный индекс эректильной функции
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПТ	ночная пенильная тумесценция
ПРИ	пальцевое ректальное исследование
ПСА	простат-специфический антиген
СНМП	симптомы нижних мочевых путей
СОАС	синдром обструктивного апноэ сна
ТС	тестостерон
ФДЭ-5	фосфодиэстераза 5-го типа
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЭД	эректильная дисфункция
ADAM	Androgen Deficiency in the Aging Male
AMS	Aging Male's Symptoms
CPAP	continuous positive airway pressure
E2	эстрадиол
MMAS	Massachusetts Male Aging Study

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенный дефицит — понятие крайне широкое. Развивается в результате поражения гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси. Аномалии развития яичек приводят к первичному АД, нарушения на уровне ЦНС (гипоталамус и гипофиз) — к вторичному и третичному АД, комплекс причин — к смешанной форме АД. Чаще всего АД развивается в результате старения, такая форма называется возрастным андрогенным дефицитом и встречается очень часто.

Возрастной андрогенный дефицит — клинический и биохимический синдром, связанный со старением, который характеризуется снижением уровня ТС в сыворотке крови, наличием патогномичных симптомов и ассоциирован с целым рядом патологических состояний. Результатом проявления ВАД, в первую очередь, является нарушение сексуальной функции, а также функционирования ряда систем органов и, как следствие, снижение качества жизни.

В среднем уровень ТС, начиная с 40 лет, снижается примерно на 1,6 % в год [1]. Однако этот процесс зависит от индивидуальных особенностей человека, и не у всех мужчин с возрастом развивается ВАД.

Образ жизни (табакокурение, алкоголизм, уровень физической активности, ожирение), сопутствующие заболевания (сахарный диабет II типа, гипертоническая болезнь, СОАС) вносят значительный вклад в снижение уровня ТС, тем самым усугубляя течение ВАД.

В настоящее время диагностикой и лечением ВАД интересуются специалисты во всем мире. В июне 1992 года было создано Международное общество по изучению вопросов старения и здоровья мужчин, в рамках которого интенсивно изучается ВАД. Тем более что данная тема является в полном смысле этого слова междисциплинарной, так как эту категорию больных курируют терапевты, кардиологи, эндокринологи и урологи.

Цель издания состоит в том, чтобы в краткой форме изложить основные вопросы диагностики, лечения и динамического наблюдения пациентов, страдающих ВАД, и призвать

врачей различных специальностей рассматривать заболевание мужчин в контексте процесса старения и развития АД, тем самым применять мультидисциплинарный подход к лечению таких пациентов.

Данное учебное пособие адресовано врачам, которые найдут в нем целенаправленные рекомендации по диагностике и лечению ВАД.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ТЕСТОСТЕРОНА

Секреция. Клеточный состав яичек состоит из двух видов клеток — Лейдига и Сертоли. Более 95% тестостерона в организме мужчины синтезируется клетками Лейдига, а клетки Сертоли являются герминогенным эпителием и отвечают за сперматогенез. Оба вида эпителия находятся под контролем гонадотропинов — ЛГ и ФСГ. Последние выделяет аденогипофиз, который, в свою очередь, находится под контролем ГнРГ. Импульсная секреция ГнРГ контролирует импульсную секрецию ЛГ и ФСГ, а также и импульсное выделение тестостерона — это называется гонадотропин-рилизинг эффектом. Это очень важно, так как постоянная секреция ГнРГ приводит к десенсибилизации клеток аденогипофиза и прекращению выделения гонадотропинов. Таким образом, секреция тестостерона в организме мужчины носит циркадный характер. Максимальная концентрация тестостерона в крови регистрируется в утренние часы (6.00—8.00), минимальная — вечером (20.00—22.00).

Обратный отрицательный эффект. Тестостерон влияет на ткани организма через его метаболиты ДТС и Е2. Повышение последних приводит к обратной отрицательной реакции и угнетению секреции гонадотропинов. Поэтому назначение препаратов ТС приводит к подавлению сперматогенеза, а повышение уровня Е2 через подавление секреции ЛГ приводит к снижению ТС.

Транспорт ТС. Большее количество ТС циркулирует в крови в связанном с белком состоянии. Примерно 60 % ТС

связывается глобулином — ГСПС. Эта связь очень прочная. Когда ГСПС связывает ТС, он снижает его биодоступность, однако тем самым предотвращает его метаболизм. Еще 38% циркулирует в связи с альбумином. Эта связь менее прочная, и ТС легко переходит в свободную фракцию. И два процента циркулирует в свободном состоянии, немедленно оказывая биологическое влияние на ткани. Сумма фракций связанного с альбумином и свободным ТС считается биологически доступной.

ГСПС синтезируется гепатоцитами. Повышение или понижение уровня ГСПС приводит к изменению уровня тестостерона в крови и определенным биологическим эффектам. Таким образом, определенные клинические состояния и гормональные расстройства, поражающие печень, приводят к изменению уровня ГСПС и активного ТС (таблица 1).

Таблица 1

Клинические состояния и гормональные расстройства, которые изменяют уровни ГСПС и БДТС в крови

<i>Причины</i>	
<i>повышения ГСПС и снижения БДТС</i>	<i>снижения ГСПС и повышения БДТС</i>
Возраст Гипертиреоз Эстрогены и их искусственные аналоги Болезни печени Антиэпилептические препараты	Ожирение Гипотериоз Андрогены Повышение инсулина, пролактина, соматостатина, глюкокортикоидов

Механизм действия. ТС оказывает свое влияние посредством метаболитов через андрогенные рецепторы. Последние находятся в ядрах клеток тех тканей, на которые ТС влияет. После проникновения через клеточную мембрану в цитоплазму ТС посредством 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типов переводится в ДТС, который в 10 раз активнее ТС. 5 α -редуктаза 1-го типа локализуется в коже, печени, ГМ, а 5 α -редуктаза 2-го типа — в предстательной железе, яичках, семенных пузырьках. Также из ТС синтезируется Е2 при помощи ароматазы, последняя находится в клетках периферического жира

и ГМ. Е2 регулирует минерализацию костей. Схема синтеза и влияния ТС на различные ткани представлена на рисунке 1.

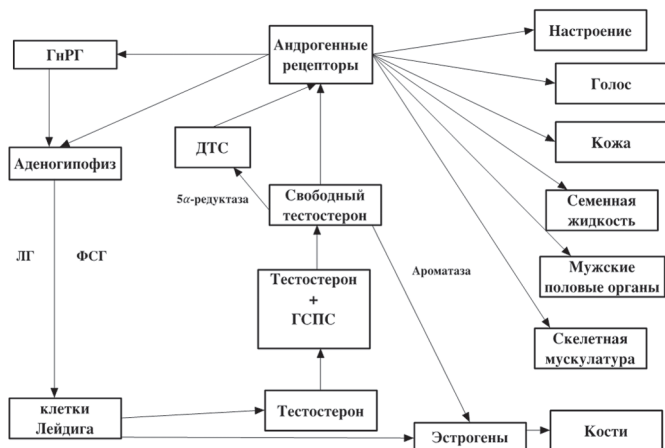


Рис. 1. Схема синтеза ТС и его влияние на различные ткани и состояние организма (Buvat J. Testosterone Deficiency in Men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment / J. Buvat, M. Maggi, A. Guay [et al.] // J Sex Med. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — P. 245—284)

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Патогенез возрастного снижения секреции ТС у мужчин включает три положения: 1) снижение секреторных возможностей яичка за счет снижения абсолютного количества клеток Лейдига и чувствительности к ЛГ; 2) изменение нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, в результате чего нарушается импульсная секреция ЛГ. Сначала снижается пороговая чувствительность гипоталамуса к концентрации ТС, затем нарушается механизм обратной отрицательной связи, что приводит к секреции ЛГ, нарушая тем самым импульсную секрецию ЛГ; 3) независимое повышение уровня ГСПС в крови, в результате снижения уровня БДТС. Более того, изменяется чувствительность тканей к ТС, то есть появляется андрогенная резистентность клеток.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И АССОЦИИРОВАННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

В клинической манифестации ВАД можно выделить следующие ведущие или основные симптомы:

1. Половые расстройства — снижение либидо, ЭД, нарушение эякуляции — встречаются довольно часто, так как ТС регулирует каждый этап половой функции мужчины.
2. Висцеральное ожирение, снижение мышечной массы, снижение минерализации костей.
3. Нарушение когнитивных функций, раздражительность, склонность к депрессии, снижение памяти, способности хранить информацию.

Также для удобства симптомы ВАД делят на специфичные и не специфичные для ВАД (таблица 2).

Таблица 2

Симптомы ВАД в зависимости от их специфичности

<i>Более специфичные симптомы</i>	<i>Менее специфичные симптомы</i>
Снижение либидо Снижение количества тумесценций Эректильная дисфункция «Горячие приливы», повышенная потливость Уменьшение яичек в размере Уменьшение вторичного оволосения Увеличение индекса ИМТ и висцеральное ожирение Снижение минеральной плотности костей	Быстрая утомляемость Нарушения эякуляции Снижение мышечной массы тела Снижение работоспособности Нормохромная анемия Лабильность психики, депрессия Снижение способности концентрироваться, ухудшение памяти Нарушения сна

Такие патологические состояния, как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, СОАС, часто ассоциированы с ВАД и вносят значительный вклад в его прогрессирование.

Мужчины, которые обращаются за помощью в первичное медицинское звено с вышеперечисленными проблемами,

в 40% случаев уже имеют ВАД [2]. ВАД считается мультидисциплинарной проблемой и требует настороженности от врачей разных специальностей.

ВАД и метаболический синдром. Возрастные мужчины, у которых диагностированы висцеральное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, должны быть подвергнуты скринингу на ВАД [3; 4], так как метаболический синдром и его компоненты являются предикторами ВАД и ЭД.

ВАД и сердечно-сосудистые заболевания. У мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска для их развития данные состояния часто ассоциированы с ВАД. Поэтому эти пациенты также должны быть подвергнуты скринингу. Однако не рекомендуется рутинно подсчитывать уровень ТС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых отсутствуют симптомы ВАД [5—8].

На рисунке 2 представлен патогенез ВАД, метаболического синдрома и их взаимосвязь.

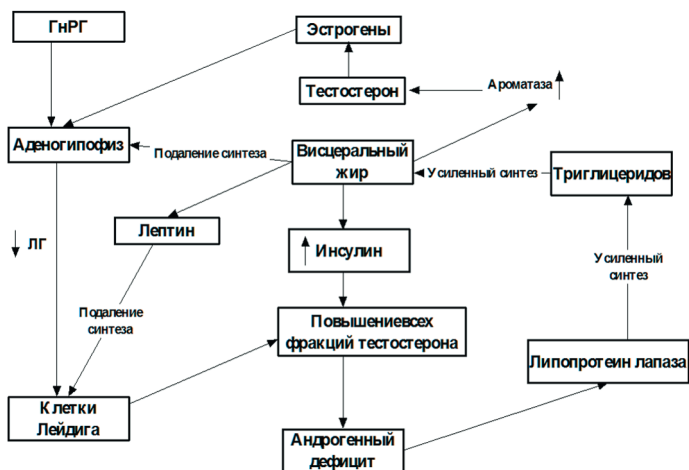


Рис. 2. Схема влияния метаболического синдрома и его компонентов на метаболизм тестостерона (Buvat J. Testosterone Deficiency in Men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment / J. Buvat, M. Maggi, A. Guay [et al.] // J Sex Med. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — P. 245—284)

ВАД и остеопороз. Мужчины с хронически низким уровнем ТС в два раза чаще страдают остеопорозом. Также показана четкая зависимость между скоростью снижения БДТС и скоростью снижения минеральной плотности костей. Данный факт позволяет рассматривать ВАД как звено патогенеза остеопороза у мужчин [9; 10].

ВАД и другие ассоциированные состояния: синдром обструктивного апноэ сна, ХОБЛ, хронические заболевания почек в терминальных стадиях, программный гемодиализ, ВИЧ-инфекция, лечение опиоидами и глюкокортикоидами.

Рекомендации:

1. Диагноз ВАД ставится тогда, когда у мужчины присутствует не менее трех симптомов АД, а также установлен низкий уровень ТС в сыворотке крови. Чаще это симптомы, связанные с половой функцией (снижение либидо, ЭД, нарушения эякуляции).
2. Клиницистам следует целенаправленно спрашивать о таких проблемах, как низкое либидо, ЭД, снижение частоты утренних эрекций, утомляемость, нарушение концентрации внимания, депрессия.
3. Симптомы должны четко коррелировать с низким уровнем общего ТС в сыворотке крови.
4. Наличие ассоциированных с ВАД состояний у мужчин старше 45 лет являются причиной для начала диагностики ВАД.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Физикальное обследование. Осмотр пациента с предполагаемым АД должно включать оценку: тонуса и тургора кожи, жировых отложений (абдоминальный тип ожирения), геникомастии, дряблости скелетной мускулатуры, яичек, количества и распределения волос на теле, наличие папиллярно-пигментной дистрофии (acanthosis nigricans), роста и веса.

Опросники. В настоящий момент существует множество опросников, которые помогают поставить диагноз ВАД, в частности ADAM, AMS, MMAS. В нашей стране широкое применение нашел опросник AMS.

Основная проблема, которая заключается в опросниках, — это их чувствительность и специфичность. Напоминаем, что эти два понятия обратны по отношению друг к другу, то есть чем выше чувствительность, тем ниже специфичность. Так, чувствительность опросника ADAM — 97%, AMS — 83% , MMAS — 60% , а специфичность — 30, 39 и 59% соответственно [11].

Таким образом, результаты опросников необходимо учитывать в комплексе с клинической картиной и уровнем ТС в сыворотке крови.

Лабораторная диагностика. В сыворотке крови можно измерить общий уровень ТС (ТС, связанный с ГСПС, + свободный ТС + ТС, связанный с альбумином), БДТС (свободный ТС + ТС, связанный с альбумином) и свободный ТС: рассчитываются с помощью электронного калькулятора, который есть в свободном доступе — <http://issam.ch> [12].

Считаем необходимым привести единицы измерения уровня ТС в сыворотке крови, так как они (единицы измерения) зависят от страны и континента, где производился анализ. Так, во всем мире используется международная система СИ, кроме ряда стран, включая США.

Уровень общего ТС в сыворотки крови измеряется в ng/mL, или в ng/dL ($1 \text{ ng/mL} = 100 \text{ ng/dL}$), или в nmol/L. Уровень свободного ТС измеряется в pg/mL ($1 \text{ ng} = 1000 \text{ pg}$) или в pmol/L ($1 \text{ nmol} = 1000 \text{ pmol}$). Индекс, который переводит ng/mL в nmol/L и pg/mL в pmol/L, — это 3.467. Индекс, который переводит nmol/L в ng/mL и pmol/L в pg/mL, — 0.2884. Используя данный механизм, можно легко ориентироваться в числовых значениях и переводить их в те единицы измерения, в которых привык работать врач.

В настоящий момент не существует единого мнения о пороговом значении уровня ТС в сыворотке крови, при котором можно выставить диагноз ВАД с точкой. Поэтому для рутин-

ного практического применения было принято два пороговых уровня. Первый (нижняя граница) — 8 nmol/L, при данном уровне ТС и ниже ярко проявляются клинические симптомы АД; второй (верхняя граница) — 12 nmol/L, при достижении данного уровня ТС в сыворотке крови у больных АД симптомы исчезают. Однако остается так называемая «серая зона» от 8 до 12 nmol/L, при которой наличие симптомов и их выраженность зависят от индивидуальных особенностей мужчины, его сопутствующих болезней [13—15].

Рекомендации:

5. Оценивается всегда утренний (07.00—11.00) уровень ТС натошак.
6. Уровень общего тестостерона всегда оценивается дважды.
7. Не рекомендуется оценивать уровень ТС во время острых или обострения хронических заболеваний.

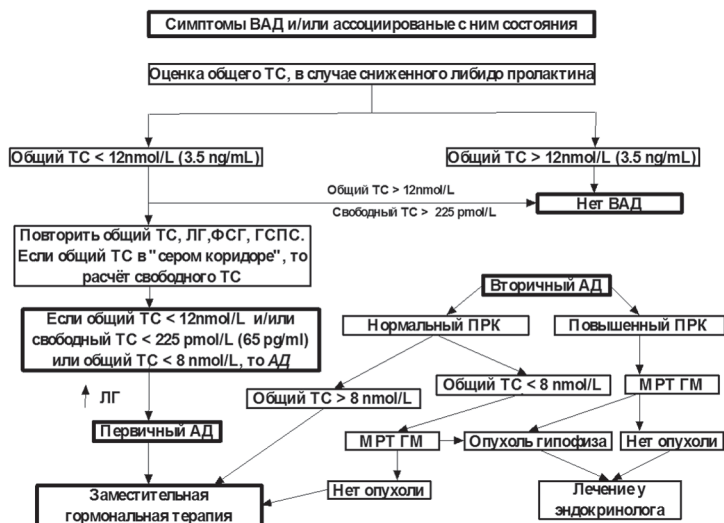


Рис. 3. Схема дифференциальной диагностики АД (Buvat J. Testosterone Deficiency in Men: Systematic review and standart operating procedures for diagnosis and treatment / J. Buvat, M. Maggi, A. Guay [et al.] // J Sex Med. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — P. 245—284)

8. Если уровень общего ТС ≥ 12 nmol/L (3.5 ng/mL, 350 ng/dL), то заместительная гормональная терапия не показана.
9. Если уровень общего ТС ≤ 8 nmol/L (2.3 ng/mL, 230 ng/dL), то есть абсолютные показания к проведению заместительной гормональной терапии.
10. Если уровень общего ТС находится в «серой зоне», то необходима оценка уровня альбумина, ГСПС и свободного ТС (последний можно рассчитать с помощью электронного калькулятора).
11. Для исключения первичного и вторичного АД при повторной оценке общего ТС рекомендовано оценить уровни ЛГ и ФЛГ в сыворотке крови. На рисунке 3 представлен алгоритм дифференциальной диагностики первичного, вторичного и третичного (смешанного) АД.

ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Задача терапии — восстановить уровень ТС в сыворотке крови до физиологического или субфизиологического уровня, тем самым уменьшить клинические симптомы этого состояния.

Показания: мужчины с клиническими проявлениями ВАД и доказанным снижением уровня общего ТС в сыворотке крови ниже 12 nmol/L (3,5 ng/mL).

Противопоказания: доказанный или подозрение на рак предстательной железы; рак молочной железы; желание в «настоящее» время или в ближайшем будущем иметь детей; преступления, связанные с сексуальным насилием.

Патологические состояния, которые требуют коррекции перед началом лечения препаратами ТС: полицитемия (гематокрит >52 — 54 %), СНМП, пролактинома, ХСН, СОАС. Несмотря на относительные противопоказания СОАС для ЗГТ, необходимо шире применять препараты ТС, но с обязательным проведением СРАР-терапии.

К таким выводам мы пришли на основании исследования, проведенного на базе урологического отделения МАУ ГКБ

№ 40 [16]. Также был разработан алгоритм диагностики и лечения ЭД у пациентов с АД и СОАС (рисунок 4).

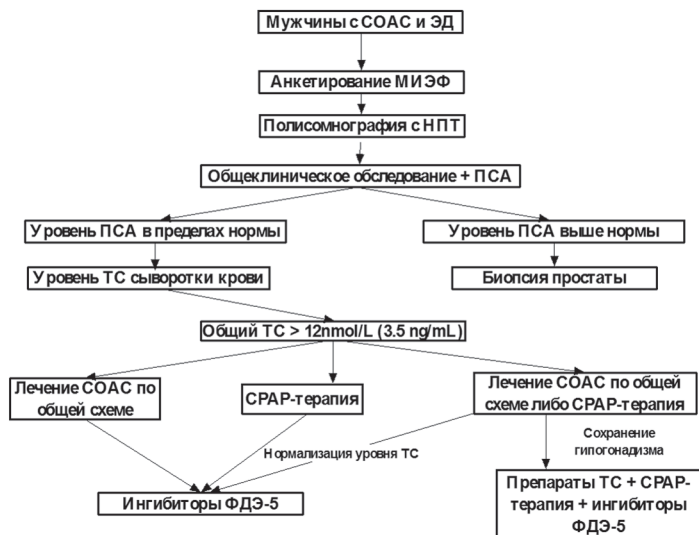


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с СОАС и ЭД (Гомжин, А.И. Эректильная дисфункция у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Диагностика и лечение: автореферат дис. канд. мед. наук / Гомжин Андрей Иванович. — Саратов, 2010. — 26 с.)

Лекарственные формы препаратов ТС. Оральные формы — одни из самых простых в применении. Однако большая их часть инактивируется в печени. На рынке они представлены ТС ундеканоатом и производными 17α -алкалина, в частности метилтестостероном и флуоксиместероном. Последние обладают гепатотоксичным действием и не рекомендованы к применению. Ундеканоат применяется в дозировке 40—80 мг 2—3 раза в день.

Трансдермальные формы также присутствуют в двух вариантах. Первый вариант — пластыри, которые, в свою очередь, бывают скротальными и нескротальными. Основной минус — раздражение кожи пластырем, что не редкость; в случае скротальных пластырей необходимо регулярное бритье мошонки. Второй вариант — гелевые формы. Они

наносятся на кожу один раз в день; основной минус — это возможное попадание геля на кожу женщин и детей. Поэтому гель наносится на закрытые участки кожи — как правило, это наружная поверхность предплечья или живота.

Субдермальные имплантируемые таблетки. Действуют пролонгированно от 3 до 6 месяцев, основной минус — необходимость имплантации под кожу.

Инъекционные формы ТС. Представлены препаратами короткого и пролонгированного действия. Короткие — это ТС-ципионат и ТС-энантат, дозировка 50—250 мг. Начальная инъекция — 50—100 мг каждые 1—2 недели, затем интервал можно увеличить до 2—4 недель. Пролонгированные формы — ТС ундеканоат 1000 мг, 1 инъекция в 10—14 недель.

Оптимальной лекарственной формой для ЗГТ является гель. Во-первых, гель содержит гормон, идентичный естественному, в концентрации 1%. Во-вторых, использование геля поддерживает физиологический уровень ТС в течение 24 часов, который позволяет купировать симптомы ВАД. В-третьих, плавно создает физиологическую концентрацию ТС в сыворотке крови, тем самым исключая высокий всплеск концентрации гормона. В-четвертых, нанесение геля на кожу является привычным действием для человека и ментально легко переживается, а также это неинвазивный и безболезненный способ доставки экзогенного ТС. В-пятых, гелевая форма позволяет быстро снизить дозу ТС в сыворотке крови путем отмены препарата. Концентрации тестостерона в сыворотке крови возвращаются к значениям, существовавшим до лечения, в течение 4-х суток от завершающего нанесения, поэтому гелевая форма ТС удобна для стартовой терапии.

Таким образом, гелевые формы имеют целый ряд преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами ТС.

Рекомендации:

12. Перед началом лечения препаратами ТС необходимо убедить пациента в том, что изменение образа жизни (диета и физические нагрузки для снижения массы

тела) является неотъемлемой частью терапии и более приоритетной задачей, так как снижение веса приводит к нормализации уровня ТС в сыворотке крови.

13. Пациенты, у которых наблюдается нарушение половой функции (снижение либидо, ЭД, нарушения эякуляции) совместно со сниженным уровнем ТС, являются кандидатами для начала ЗГТ.
14. Возраст не является противопоказанием для назначения препаратов ТС, однако не рекомендуется рутинно назначать их, в особенности мужчинам пожилого и старческого возраста.
15. Первый эффект на половую функцию от терапии ТС оценивается через 3—6 месяцев. В случае отсутствия эффекта дополнительно обследуют больного для выявления причин половой дисфункции.
16. Терапию препаратами ТС можно сочетать с ингибиторами ФДЭ-5 у больных с ЭД либо у пациентов, которым терапия ТС в монорежиме не позволяет достичь адекватной эрекции.

Позитивные эффекты от терапии препаратами ТС.

Кроме нормализации половой функции терапия ТС влияет на другие органы и системы.

Снижается жировая масса тела, нормализуется ИМТ и окружность талии мужчины, что оказывает положительное синергическое влияние на течение и лечение сахарного диабета II типа.

Увеличивается мышечная масса, повышается мышечная сила, также через 2 года лечения нормализуется минеральная плотность костей, что, безусловно, сказывается на физической активности мужчины [17—19].

Регрессируют состояния, которые определяют метаболический синдром. Нормализуется липидный спектр сыворотки крови, артериальное давление, регрессирует нарушение толерантности к глюкозе [20—24].

Меняется когнитивная функция, исчезает депрессивное состояние, повышается способность к запоминанию информации и длительному ее хранению [25—27].

Нормализация показателей веса тела, артериального давления, липидного спектра косвенным образом снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде случаев регрессируют симптомы нижних мочевых путей [28; 29].

Негативные эффекты от терапии препаратами ТС

В настоящее время остается нерешенным вопрос о возможной прогрессии субклинических форм рака предстательной железы или о его возникновении на фоне проводимой терапии препаратами ТС. Однако нет доказательной базы на этот счет [30; 31].

Также считается, что терапия препаратами ТС может усугубить течение ДГПЖ или СОАС (см. рисунок 4). Однако доказательной базы также нет.

Терапия ТС может привести к развитию полицитемии/эритроцитоза.

Рекомендации:

17. Терапия препаратами ТС назначается мужчинам, у которых есть сочетание клинических симптомов со снижением уровня ТС в сыворотке крови.
18. При выявлении ЭД необходимо исключить все ее возможные причины и только затем назначать препараты ТС.
19. Нельзя назначать терапию препаратами ТС пациентам с доказанным раком предстательной или молочных желез, а также пациентам, у которых выявлено повышение ПСА до 3 нг/мл или с подозрительными очагами уплотнения при пальцевом ректальном исследовании и по результатам УЗИ.
20. Перед началом исследования есть настоятельная необходимость исключить или скорректировать следующие патологические состояния: СНМП при ДГПЖ, СОАС.
21. Не рекомендуется начинать терапию препаратами ТС при гематокрите 50—54 %.
22. Мужчины, успешно вылеченные от локализованного рака предстательной железы, а также низкой группы риска и при отсутствии биохимического или местно-

го рецидивов, при выраженных симптомах ВАД могут быть подвергнуты терапии препаратами ТС, так как нет доказательной базы, что терапия препаратами ТС вызывает прогрессию рака предстательной железы. Пациент должен быть информирован о возможных рисках.

На рисунке 5 представлен алгоритм лечения пациентов, страдающих ВАД.

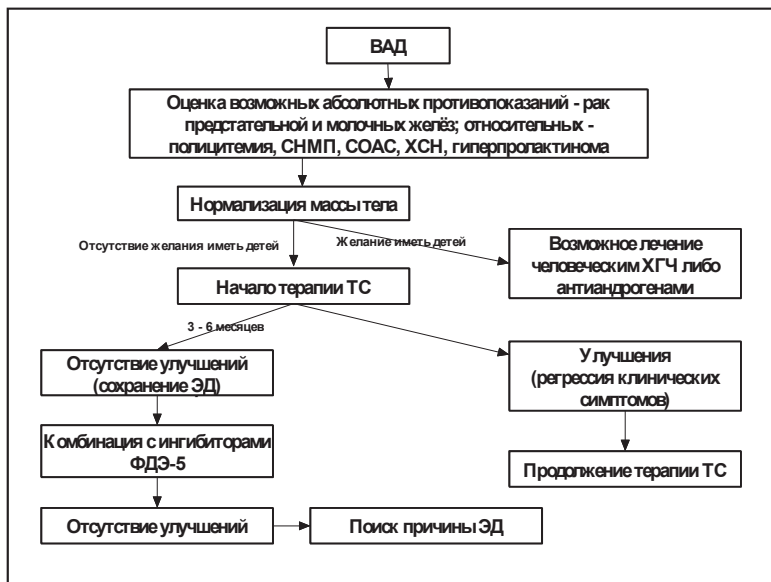


Рис. 5. Алгоритм лечения пациентов с возрастным андрогенным дефицитом (Buvat J. Testosterone Deficiency in Men: Systematic review and standart operating procedures for diagnosis and treatment / J. Buvat, M. Maggi, A. Guay [et al.] // J Sex Med. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — P. 245—284)

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЮТ ТЕРАПИЮ ТЕСТОСТЕРОНОМ

Динамическое наблюдение за пациентами, которые получают терапию препаратами ТС, является обязательной и важнейшей частью курации подобных больных.

Рекомендации:

23. Первая оценка симптомов и уровня сыворотки ТС производится через 3 месяца.
24. Целевые значения уровня ТС в сыворотке крови лежат в пределах от 16 nmol/L до 24 nmol/L (от 4 ng/mL до 7 ng/mL).
25. У мужчин старше 65 лет уровень ТС должен быть ниже среднего значения, т.е. < 20 nmol/L.
26. Оценка гематокрита производится также через 3 месяца. В случае повышения гематокрита выше 54% рекомендовано прекратить терапию до нормализации последнего.
27. ПРИ и оценка ПСА производится через 3, 6, 12 месяцев.

На рисунке 6 представлен алгоритм динамического наблюдения за пациентами, которые получают терапию препаратами ТС по поводу ВАД.

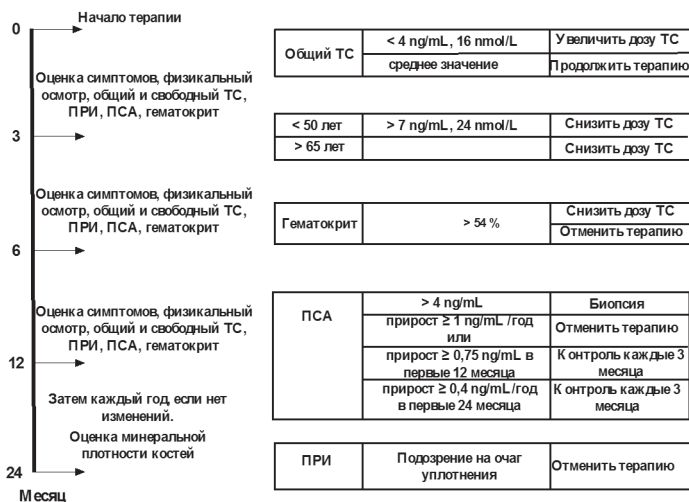


Рис. 6. Алгоритм динамического наблюдения за пациентами, которые получают терапию препаратами ТС (Buvat J. Testosterone Deficiency in Men: Systematic review and standart operating procedures for diagnosis and treatment / J. Buvat, M. Maggi, A. Guay [et al.] // J Sex Med. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — P. 245—284)

ЛИТЕРАТУРА

1. Testosterone Deficiency in Men: Systematic review and standart operating procedures for diagnosis and treatment / J. Buvat, M. Maggi, A. Guay [et al.] // *J Sex Med.* — 2013. — Jun.; 10 (1). — P. 245—284.
2. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study/ T. Mulligan, M. F. Frick, Q. C. Zuraw [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — Jul.; 60 (7). — P. 762—769.
3. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: Multi-ethnic study of atherosclerosis / L. A. Colangelo, P. Ouyang, K. Liu [et al.] // *Diabetes Care.* — 2009. — Jun.; 32 (6). — P. 1049—1051.
4. Guay, A. Testosterone Deficiency and risk factors in the metabolic syndrome / A. Guay, A. Traish // *Urol. Clin. North. Am.* — 2011. — Oct.; 28 (2). — P. 175—183.
5. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: A meta-analysis / J. B. Ruige, A. M. Mahmoud, D. De Baquer [et al.] // *Heart.* — 2011. — Jun.; 97 (11). — P. 870—875.
6. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: A meta-analytic study / G. Corona, G. Rastrelli, M. Monami [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — Nov.; 165 (5). — P. 687—701.
7. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: Results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study / A. Aversa, R. Bruzziches, D. Francomano [et al.] // *J. Sex. Med.* — 2010. — Oct.; 7 (10). — P. 3495—3503.
8. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: Results from a cohort of subjects with erectile dysfunction / G. Corona, G. Rastrelli, M. Monami [et al.] // *J. Sex. Med.* — 2011. — Jul.; 8 (7). — P. 2098—2105.
9. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men / H. A. Fink, S. K. Ewing, K. E. Ensrud [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Oct.; 91(10). — P. 3908—3915.
10. Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) Research Group. Sex steroid hormones in older men: Longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density-the osteoporotic fractures in men study / J. A. Cauley, S. K. Ewing, B. C. Taylor [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Sep.; 95 (9). — P. 4314—4323.

11. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism / J. E. Morley, H. M. Perry, R. T. Kevorkian [et al.] // *Maturitas*. — 2006. — Mar.; 53 (4). — P. 429—429.
12. International society for the study of the aging male [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://issam.ch>.
13. Buvat, J. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction / J. Buvat, G. Bou Jaoudé // *World J. Urol.* — 2006. — Dec.; 24 (6). — P. 657—667.
14. Zitzmann, M. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men / M. Zitzmann, S. Faber, E. Nieschlag // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Nov.; 91(11). — P. 4335—4343.
15. Dose-dependant effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition on older men / P. B. Gray, A. B. Sigh L. J. Woodhouse [et. al] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Jul.; 90 (7). — P. 3838—3846.
16. Гомжин, А.И. Эректильная дисфункция у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Диагностика и лечение [Текст]: дис. канд. мед. наук / Гомжин Андрей Иванович. — Саратов, 2010. — 26 с.
17. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: A meta-analysis / A. M. Isidori, E. Giannetta, E. A. Greco [et. al] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2005. — Sep.; 63(3). — P. 280—293.
18. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis / K. J. Ottenbacher, M. E. Ottenbacher, A. J. Ottenbacher [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Nov.; 54 (11). — P. 1666—1673.
19. Testosterone administration to older men improves muscle function: Molecular and physiological mechanisms / A. A. Ferrando, M. Sheffield-Moore, C. W. Yeckel [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Mar.; 282 (3). — P. 601—607.
20. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis / M. M. Fernandez-Balsells, M. H. Murad, M. Lane [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — June; 95(6). — P. 2560—2575.
21. Testosterone and cardiovascular risk in men: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / R. M. Haddad, C. C. Kennedy, S. M. Caples [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2007. — Jan.; 82 (1). — P. 29—39.

22. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: A meta-analysis / E. A. Whitsel, E. J. Boyko, A. M. Matsumoto [et al.] // *Am. J. Med.* — 2001. — Sep.; 111(4). — P. 261—269.
23. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: The double-blinded placebo-controlled Moscow study / S. Y. Kalinchenko, Y. A. Tishova, G. J. Mskhalaya [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)* — 2010. — Nov.; 73(5). — P. 602—612.
24. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) / T. H. Jones, S. Arver, H. M. Behre [et al.] // *Diabetes Care.* — 2011. — Apr.; 34 (4). — P. 828—837.
25. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty / A. M. Kenny, A. Kleppinger, K. Annis [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2010. — Jun.; 58 (6). — P. 1134—1143.
26. Adverse events associated with testosterone administration / S. Basaria, A. D. Coviello, T. G. Travison [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Jul.; 363 (2). — P. 109—122.
27. Holland, J. Testosterone levels and cognition in elderly men: A review / J. Holland, S. Bandelow, E. Hogervorst // *Maturitas.* — 2011. — Aug.; 69 (4). — P. 322—337.
28. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study / K. Shigehara, K. Sugimoto, H. Konaka [et al.] // *Aging Male.* — 2011. — Mar.; 14 (1). — P. 53—58.
29. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study / D. J. Yassin, Y. El Douaihy, A. A. Yassin [et al.] // *World J. Urol.* — 2014. — Aug.; 32 (4). — P. 1049—1054.
30. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies / A. W. Roddam, N. E. Allen, P. Appleby [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Feb.; 100 (3). — P. 107—183.
31. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis / M. M. Fernandez-Balsells, M. H. Murad, M. Lane [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Jun.; 95 (6). — P. 2560—2575.

Учебное пособие для врачей

Михаил Александрович Франк

Игорь Викторович Борзунов

Андрей Иванович Гомжин

Михаил Олегович Мурзин

ВОЗРАСТНОЙ
АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ

ISBN 978-5-89895-786-5

Редактор Е. Бортникова

Корректор Л. Моисеева

Оформление, верстка А. Шевела

Оригинал-макет подготовлен:

Издательство УГМУ

г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310

Тел.: (343) 214-85-65

E-mail: pressa@usma.ru